February 1986
(edited November 1990)

Bendiocarb

Guideline

The maximum acceptable concentration (MAC) for bendiocarb in drinking water is 0.04 mg/L (40 µg/L).

Identity, Use and Sources in the Environment

Bendiocarb ($C_{11}H_{13}NO_4$) is a carbamate insecticide used in the control of a variety of insects in residences, public health areas, food storage and handling premises and industrial facilities. It is also used in agriculture as a seed treatment and to control soil and foliar pests. Less than 5000 kg are used annually in Canada.[1] Bendiocarb has a vapour pressure of 6.7×10^{-4} Pa at 25°C; its solubility in water is 40 mg/L at 25°C.[2]

Bendiocarb is relatively stable in acidic aqueous systems; its half-life at pH 5 is 48 days. At pH 7, the half-life decreases to 81 hours. Under alkaline conditions, bendiocarb is readily hydrolysed, with a half-life of 45 minutes at pH 9. The extent to which bendiocarb leaches through the soil is inversely proportional to the organic matter content of the soil. The half-life in soil decreases with soil pH; half-lives of 10 and 58 days have been reported for soils of pH 2.2 and 5.2, respectively. Bendiocarb is degraded in soil to NC 7312 (2,2-dimethyl-1,3-benzodioxol-4-ol), a phenol that is much less likely to leach significantly.[2]

Exposure

No data have been identified regarding levels of bendiocarb in Canadian drinking water, surface water or the foods comprising the daily diets of Canadians.

Analytical Methods and Treatment Technology

The concentration of bendiocarb in water may be determined by adjustment of the pH to between 3 and 4, extraction with dichloromethane, derivatization, cleanup with silica gel, separation by gas–liquid chromatography and determination by electron capture detection.[3]

No information was identified on the effectiveness of currently available treatment technologies in removing bendiocarb from drinking water supplies.

Health Effects

Bendiocarb is readily absorbed by the gastrointestinal tract and is rapidly metabolized. The principal route of excretion is urinary, as conjugates of NC 7312; minor amounts appear in the faeces. Over 99% of an orally administered dose of 9.8 mg bendiocarb was excreted in 22 hours in the urine of a human volunteer, with a plasma half-life and a half-life for renal elimination of 3.5 and 3.3 hours, respectively.[4] Between 85 and 90% of doses of radioactively labelled bendiocarb administered to experimental animals were eliminated in 24 hours in mice,[5,6] rats,[7] hamsters[8] and rabbits.[9]

No adverse effects were reported in three human volunteers administered a single oral dose of 0.004 mg/kg bw of bendiocarb as 80% wettable powder. Seventy-two hours later, the same volunteers were given an oral dose of 0.12 mg/kg bw of bendiocarb. There was a transient 21% depression in whole blood cholinesterase in one of the three subjects. A 60-year-old man was administered serial doses of 0.004, 0.012, 0.037, 0.125, 0.187 and 0.25 mg/kg bw (as wettable powder) with a minimum of 48 hours between doses. At 0.25 mg/kg bw, mild vertigo, nausea and vomiting were reported, along with a significant inhibition (30 to 40%) of whole blood cholinesterase, which returned to normal after four hours. No adverse symptoms or cholinesterase inhibition were noted at 0.125 mg/kg bw or when the same subject was administered repeated doses of 0.125 mg/kg bw with an interval of four hours between doses. The no-observed-adverse-effect level (NOAEL) was considered to be 0.125 mg/kg bw.[10]

Groups of CFY rats (60 male and 120 female controls, 30 males and 60 females in treated groups) were fed diets containing 0, 2 (increased to 10 after two weeks), 20 or 200 ppm bendiocarb for two years. In animals in the highest dose group, there were significant changes in several haematological and biochemical parameters, including total white blood cells, neutrophil and lymphocyte counts, levels of serum cholesterol and total protein. There was a significant dose-dependent increase in the incidence of opacities in the lenses of

males in both the 20 and 200 ppm dose groups. No significant effects on cholinesterase activity were observed at 20 ppm, whereas cholinesterase levels in the brain were significantly depressed (>20%) at 200 ppm. The lowest dose level, 2 to 10 ppm (considered to be equivalent to 0.38 mg/kg bw per day), was reported as the "marginal NOAEL."[11]

There was no significant difference in the incidence of tumours between the control and treated groups in a carcinogenicity bioassay in which groups of Swiss CD-1 mice (50 per sex per group) were fed diets containing 50, 250 or 1250 ppm of technical-grade bendiocarb. The authors concluded that bendiocarb was not carcinogenic in mice.[12] In the two-year study in CFY rats, an increase in total lymphoreticular tumours was reported in the highest dose group (200 ppm), although the frequency of any single type of tumour was not significantly increased in any treated group. Because of what the reviewers considered to be a high incidence of spontaneous tumours in the control group and a low survival rate, the results of this study were deemed to be inconclusive with respect to carcinogenicity.[11] A more recent review of historical control data and statistical analysis of incidence of lymphoreticular tumours indicated that the differences between control and treated groups provided insufficient evidence of a treatment-related effect on tumorigenicity.[13]

Bendiocarb was not mutagenic in several bacterial test systems. Negative results for mutagenicity were also found in mammalian tests *in vivo* and *in vitro*.[2]

In a three-generation reproductive study in Charles River CD rats, the no-effect levels of bendiocarb administered in the diet were considered to be 10 and 50 ppm (equivalent to doses of 0.6 and 3 mg/kg bw per day, respectively) for reproductive effects (irregular oestrous cycle) and teratogenic effects (generalized subcutaneous oedema, uni/bilateral hydronephrosis and bilateral ureter, incompiete cranial ossification and subcutaneous scapular haemorrhage), respectively.[14] Other reported NOAELs for reproductive effects in rats are 400 ppm[15] and 200 ppm.[16] Observed toxic effects included decreased maternal body weight gain, lower pup weight at birth and depressed survival and weight gain of pups. No teratogenic effects were observed in the foetuses of Sprague-Dawley rats administered doses of bendiocarb of 0, 0.25, 1.0 or 4.0 mg/kg bw by gastric intubation.[17] In a teratological study in New Zealand white rabbits, there was a dose-related increase in the incidence of eye anomalies and missing pubic bones at maternal doses of 2.5 mg/kg bw per day and above.[18]

Rationale

The acceptable daily intake (ADI) of bendiocarb has been derived by the Food and Agriculture Organization (FAO) and the World Health Organization (WHO)[13] as follows:

$$\text{ADI} = \frac{0.38 \text{ mg/kg bw per day}}{100} = 0.004 \text{ mg/kg bw per day}$$

where:
- 38 mg/kg bw per day is considered to be the NOAEL in a two-year study in CFY rats[11]
- 100 is the uncertainty factor.

Based on the above ADI, the maximum acceptable concentration (MAC) for bendiocarb in drinking water is derived as follows:

$$\text{MAC} = \frac{0.004 \text{ mg/kg bw per day} \times 70 \text{ kg bw} \times 0.20}{1.5 \text{ L/d}} = 0.04 \text{ mg/L}$$

where:
- 0.004 mg/kg bw per day is the ADI derived by the FAO/WHO
- 70 kg bw is the average body weight of an adult
- 0.20 is the proportion of daily intake of bendiocarb allocated to drinking water
- 1.5 L/d is the average daily consumption of drinking water by an adult.

References

1. Environment Canada/Agriculture Canada. Pesticide registrant survey, 1986 report. Commercial Chemicals Branch, Conservation and Protection, Environment Canada, Ottawa (1987).

2. FAO/WHO. Pesticide residues in food—1982. Evaluations. Data and recommendations of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Rome, 23 November–2 December 1982. FAO Plant Production and Protection Paper No. 49, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome (1983).

3. Coburn, J.A., Ripley, B.D. and Chase, A.S.Y. Analysis of pesticide residues by chemical derivatization. II. N-methylcarbamates in natural water and soils. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 59(1): 188 (1976).

4. Adcock, J.W. and Challis, I.R. The pharmacokinetics and metabolism of bendiocarb in man. Unpublished report from Fisons Limited, submitted to the World Health Organization by FBC Limited (1976), cited in reference 2.

5. Challis, I.R. and Adcock, J.W. The metabolism of bendiocarb in the mouse. Unpublished report from Fisons Limited, submitted to the World Health Organization by FBC Limited (1977), cited in reference 2.

6. Pearce, J.C., Warner, P.A. and Adcock, J.W. The metabolism of bendiocarb in the mouse (strain CD 1). Unpublished report from Fisons Limited, submitted to the World Health Organization by FBC Limited (1977), cited in reference 2.

7. Adcock, J.W. and Challis, I.R. The metabolism of ^{14}C-bendiocarb in the rat. Unpublished report from Fisons Limited, submitted to the World Health Organization by FBC Limited (1976), cited in reference 2.

8. Challis, I.R. and Adcock, J.W. The metabolism of bendiocarb in the hamster. Unpublished report from Fisons Limited, submitted to the World Health Organization by FBC Limited (1977), cited in reference 2.

9. Challis, I.R. The metabolism of bendiocarb in the pregnant rabbit. Unpublished report from Fisons Limited, submitted to the World Health Organization by FBC Limited (1980), cited in reference 2.

10. Drummond, P. and Kemp, A. The effects of the acute oral administration of NC 6897 80 WP to male volunteers. Unpublished report TOX/76/133-58 from Fisons Limited, submitted to the World Health Organization by FBC Limited (1976), cited in reference 2.

11. Hunter, B., Watson, R., Street, A.E., Prentice, D.E., Gopinath, C. and Gibson, W.A. NC 6897 toxicity and tumorigenicity to rats in long-term dietary administration. Unpublished report from Huntingdon Research Centre, England, submitted to the World Health Organization by FBC Limited (1981), cited in reference 2.

12. Serota, D.G., Voelker, R.W. and Fezio, W.L. A chronic toxicity and carcinogenicity study in mice, NC 6897. Unpublished final report from Hazleton Laboratories, America, Inc., submitted to the World Health Organization by FBC Limited (1981), cited in reference 2.

13. FAO/WHO. Pesticide residues in food—1984. Evaluations. Report of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Rome, 24 September–3 October 1984. FAO Plant Production and Protection Paper No. 62, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome (1985).

14. Tesh, J.M., Bartlett, A., Tesh, S.A., Whitney, J.C. and Finn, J.P. Technical NC 6897 (CR 4799/1): Effects of dietary administration upon reproductive performance and teratogenic response in rats treated continuously through three successive generations. Unpublished report from Life Science Research, England, submitted to the World Health Organization by FBC Limited (1981), cited in reference 2.

15. Jackson, C.M. A peri- and post-natal study in rats with technical NC 6987. Unpublished report from Fisons Limited, submitted to the World Health Organization by FBC Limited (1978), cited in reference 2.

16. Palmer, A.K. and Allen, P.A. Effect of NC 6897 on neonatal pup mortality. Unpublished report from Huntingdon Research Centre, England, submitted to the World Health Organization by FBC Limited (1978), cited in reference 2.

17. Tucker, M.L. NC 6897: Teratogenicity study in the rat. Unpublished report from Consultox Laboratories Limited, England, submitted to the World Health Organization by FBC Limited (1974), cited in reference 2.

18. Tesh, J.M., Ross, F.W. and Tesh, S.A. Technical NC 6897: Effects of oral administration upon pregnancy in the rabbit. Unpublished report from Life Sciences Research, England, submitted to the World Health Organization by FBC Limited (1980), cited in reference 2.

Février 1986
(révisé en novembre 1990)

Le bendiocarbe

Recommandation

La concentration maximale acceptable (CMA) de bendiocarbe dans l'eau potable est de 0,04 mg/L (40 µg/L).

Propriétés physico-chimiques, utilisations et sources de contamination

Le bendiocarbe ($C_{11}H_{13}NO_4$) est un carbamate insecticide utilisé dans la lutte contre divers insectes dans les résidences, les lieux publics, les locaux destinés au stockage et à la manutention d'aliments ainsi que les installations industrielles. On s'en sert aussi en agriculture pour le traitement des semences et pour lutter contre les nuisibles des feuilles et du sol. Les quantités épandues au Canada sont inférieures à 5 000 kg par année.[1] La pression de vapeur du bendiocarbe atteint $6,7 \times 10^{-4}$ Pa à 25°C; sa solubilité dans l'eau est de 40 mg/L à 25°C.[2]

Le bendiocarbe est relativement stable en milieu aqueux acide; sa demi-vie au pH 5 est 48 jours; au pH 7, elle diminue à 81 heures. En condition alcaline, le bendiocarde s'hydrolyse facilement et il a une demi-vie de 45 minutes au pH 9. Les proportions de bendiocarbe lixivié dans le sol sont inversement proportionnelles au contenu en matières organiques du sol. La demi-vie dans le sol diminue en fonction du pH : on a signalé des demi-vies respectives de 10 jours et de 58 jours aux pH 2,2 et 5,2. Le bendiocarbe se dégrade dans le sol en NC 7312 (2,2-diméthyl-1,3-benzodioxol-4-ol), un phénol moins susceptible d'être lixivié en proportions importantes.[2]

Exposition

Aucune mention n'est faite des teneurs en bendiocarbe présentes dans l'eau potable ou l'eau de surface au Canada, ni de celles présentes dans les aliments dont se nourrissent chaque jour les Canadiens.

Méthodes d'analyse et techniques de traitement

La concentration de bendiocarbe que renferme l'eau peut être déterminée par réglage à un pH compris entre 3 et 4, extraction au dichlorométhane, formation d'un dérivé, purification sur gel de silice, séparation par chromatographie gaz–liquide et dosage au moyen d'un détecteur à capture d'électrons.[3]

On n'a trouvé aucune information sur l'efficacité des techniques actuelles permettant l'élimination du bendiocarbe de l'eau potable.

Effets sur la santé

Le bendiocarbe est absorbé facilement par le tube digestif et sa métabolisation est rapide. Les urines constituent la principale voie d'excrétion sous forme de conjugés NC 7312, mais des quantités mineures sont éliminées dans les fèces. Plus de 99 pour cent d'une dose de 9,8 mg de bendiocarbe administrée par voie orale a été excrétée en 22 heures dans les urines de volontaires humains; la demi-vie plasmatique et la demi-vie pour l'élimination rénale étaient respectivement de 3,5 et 3,3 heures.[4] Entre 85 et 90 pour cent des doses de bendiocarbe radiomarqué administrées à des animaux d'expérience étaient éliminées en 24 heures chez la souris,[5,6] le rat,[7] le hamster,[8] et le lapin.[9]

On n'a signalé aucun effet défavorable chez trois volontaires ayant reçu une dose orale unique de 0,004 mg/kg p.c. sous forme de poudre mouillable à 80 pour cent. On leur a administré, 72 heures plus tard, une dose orale de bendiocarbe à raison de 0,12 mg/kg p.c. à la suite duquel on a observé chez l'un des trois sujets une baisse transitoire de 21 pour cent de la cholinestérase du sang total. Un homme âgé de 60 ans a reçu en série des doses de 0,004, 0,012, 0,037, 0,125, 0,187 et 0,25 mg/kg p.c. (sous forme de poudre mouillable) à intervalle d'au moins 48 heures entre les doses. À la dose de 0,25 mg/kg p.c., on a signalé des vertiges, des nausées et des vomissements légers, ainsi qu'une inhibition importante (de 30 à 40 pour cent) de la cholinestérase du sang total, qui revenait à la normale après 4 heures. Aucun symptôme défavorable ni aucune

inhibition de la cholinestérase n'ont été notés lors de l'administration d'une dose de 0,125 mg/kg p.c., pas plus que lors de l'administration de doses répétées de 0,125 mg/kg p.c. au même sujet, à intervalle de 4 heures. On a donc retenu une dose sans effet nocif observé (DSENO) de 0,125 mg/kg p.c.[10]

Des rats CFY (répartis en groupes témoins de 60 mâles et de 120 femelles et en groupes traités de 30 mâles et de 60 femelles) ont reçu pendant deux ans des aliments renfermant des doses de 0, de 2 (dose augmentée à 10 après 2 semaines), de 20 ou de 200 ppm de bendiocarbe. Chez les animaux du groupe soumis à la dose la plus élevée, on a observé des modifications significatives de plusieurs paramètres hématologiques et biochimiques, entre autres : la numération lymphocytaire et leucocytaire totale et la numération des neutrophiles, les teneurs en cholestérol sérique et en protéines totales. Chez les mâles soumis aux doses de 20 et 200 ppm, on a noté une augmentation importante, proportionnelle à la dose, de l'incidence des opacités cristalliniennes. De plus, on n'a observé aucun effet significatif sur l'activité cholinestérasique à la dose de 20 ppm; par contre, les teneurs cérébrales en cholinestérase ont diminué de façon significative (>20 pour cent) à la dose de 200 ppm. La dose la plus faible étudiée, soit de 2 à 10 ppm (l'équivalent de 0,38 mg/kg p.c. par jour), a été choisie comme "DSENO marginale".[11]

Aucune différence importante d'incidence tumorale n'a été notée entre le groupe témoin et les groupes traités pendant un dosage biologique de cancérogénicité au cours duquel des groupes de souris suisses CD-1 (50 de chaque sexe par groupe) ont reçu des aliments contenant du bendiocarbe de qualité technique à raison de 50, 250 ou 1 250 ppm. Les auteurs en ont conclu que le bendiocarbe n'était pas cancérogène chez la souris.[12] Au cours de l'étude de deux ans réalisée chez des rats CFY, on a signalé une augmentation du nombre total des tumeurs lymphoréticulaires décelées chez le groupe soumis à la dose la plus élevée (200 ppm). Toutefois, la fréquence de chacun des divers types de tumeurs n'augmentait pas de façon significative dans l'un ou l'autre des groupes traités. Étant donné, selon les analyseurs, la forte incidence des tumeurs spontanées observée chez le groupe témoin ainsi qu'un faible taux de survie, il était normal que les résultats de cette étude ne soient pas concluants quant à la cancérogénicité du bendiocarbe.[11] D'après une analyse plus récente des données témoins recueillies par le passé et une analyse statistique de l'incidence des tumeurs lymphoréticulaires, les différences observées entre les groupes témoins et traités ne constituaient pas un argument suffisant pour laisser supposer une relation entre le traitement et la tumorigénicité.[13]

Le bendiocarbe ne s'est pas révélé mutagène au cours de plusieurs épreuves bactériologiques. Des tests de mutagénicité *in vivo* et *in vitro* chez des mammifères ont aussi donné des résultats négatifs.[2]

À la suite d'une étude sur la reproduction portant sur trois générations de rats Charles River CD, on a considéré que la dose de bendiocarbe sans effet en cas d'administration avec les aliments était de 10 et 50 ppm (l'équivalent de 0,6 et 3 mg/kg p.c. par jour, respectivement) pour les effets sur la reproduction (irrégularité du cycle oestral) et les effets tératogènes (oedèmes sous-cutanés généralisés, hydronéphrose uni/bilatérale et uretère bilatéral, ossification crânienne incomplète et hémorragies scapulaires sous-cutanées).[14] D'autres auteurs ont aussi signalé des DSENO de 400 ppm[15] et de 200 ppm[16] pour les effets sur la reproduction des rats. Parmi les effets toxiques, mentionnons un gain pondéral moins rapide chez les mères, la mise bas de petits moins lourds et une diminution du taux de survie et du gain pondéral des petits. On n'a constaté aucun effet tératogène chez des foetus de rats Sprague-Dawley ayant reçu par intubation gastrique des doses de bendiocarbe de 0, 0,25, 1,0 ou 4,0 mg/kg p.c.[17] Au cours d'une étude tératologique réalisée chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande, on a observé, proportionnellement à la dose, une augmentation de l'incidence des anomalies oculaires et de l'absence de pubis pour des doses d'au moins 2,5 mg/kg p.c. par jour administrées à la mère.[18]

Justification

L'apport quotidien acceptable (AQA) de bendiocarbe a été calculé comme suit par l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS)[13] :

$$\text{AQA} = \frac{0{,}38 \text{ mg/kg p.c. par jour}}{100} = 0{,}004 \text{ mg/kg p.c. par jour}$$

où :

- 38 mg/kg p.c. par jour est considéré comme la DSENO choisie à la suite d'une étude de deux ans chez des rats CFY[11]
- 100 est le facteur d'incertitude.

La concentration maximale acceptable (CMA) de bendiocarbe dans l'eau potable est calculée à partir de l'AQA comme suit :

$$\text{CMA} = \frac{0{,}004 \text{ mg/kg p.c. par jour} \times 70 \text{ kg p.c.} \times 0{,}20}{1{,}5 \text{ L/jour}} = 0{,}04 \text{ mg/L}$$

où :

- 0,004 mg/kg p.c par jour est l'AQA calculé par la FAO/OMS
- 70 kg est le poids corporel moyen d'un adulte
- 0,20 est la proportion de l'apport quotidien de bendiocarbe attribuée à l'eau potable
- 1,5 L/jour est la consommation moyenne quotidienne d'eau potable d'un adulte.

Références bibliographiques

1. Environnement Canada et Agriculture Canada. Sondage auprès des fabricants de pesticides enregistrés, rapport de 1986. Direction des produits chimiques commerciaux, Conservation et Protection, Environnement Canada, Ottawa (1987).

2. FAO/OMS. Pesticide residues in food—1982. Évaluations. Données et recommandations de la réunion mixte sur les résidus de pesticides tenue à Rome du 23 novembre au 2 décembre 1982. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, Rome. Document nº 49 de la série Plant Production and Protection de la FAO (1983).

3. Coburn, J.A., Ripley, B.D. et Chase, A.S.Y. Analysis of pesticide residues by chemical derivatization. II. N-methylcarbamates in natural water and soils. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 59(1) : 188 (1976).

4. Adcock, J.W. et Challis, I.R. The pharmacokinetics and metabolism of bendiocarb in man. Rapport non publié de Fisons Limited soumis à l'Organisation mondiale de la santé par FBC Limited (1976), cité au renvoi 2.

5. Challis, I.R. et Adcock, J.W. The metabolism of bendiocarb in the mouse. Rapport non publié de Fisons Limited soumis à l'Organisation mondiale de la santé par FBC Limited (1977), cité au renvoi 2.

6. Pearce, J.C., Warner, P.A. et Adcock, J.W. The metabolism of bendiocarb in the mouse (strain CD 1). Rapport non publié de Fisons Limited soumis à l'Organisation mondiale de la santé par FBC Limited (1977), cité au renvoi 2.

7. Adcock, J.W. et Challis, I.R. The metabolism of ^{14}C-bendiocarb in the rat. Rapport non publié de Fisons Limited soumis à l'Organisation mondiale de la santé par FBC Limited (1976), cité au renvoi 2.

8. Challis, I.R. et Adcock, J.W. The metabolism of bendiocarb in the hamster. Rapport non publié de Fisons Limited soumis à l'Organisation mondiale de la santé par FBC Limited (1977), cité au renvoi 2.

9. Challis, I.R. The metabolism of bendiocarb in the pregnant rabbit. Rapport non publié de Fisons Limited soumis à l'Organisation mondiale de la santé par FBC Limited (1980), cité au renvoi 2.

10. Drummond, P. et Kemp, A. The effects of the acute oral administration of NC 6897 80 WP to male volunteers. Rapport non publié TOX/76/133-58 de Fisons Limited soumis à l'Organisation mondiale de la santé par FBC Limited (1976), cité au renvoi 2.

11. Hunter, B., Watson, R., Street, A.E., Prentice, D.E., Gopinath, C. et Gibson, W.A. NC 6897 toxicity and tumorigenicity to rats in long-term dietary administration. Rapport non publié du Huntingdon Research Centre, Angleterre, soumis à l'Organisation mondiale de la santé par FBC Limited (1981), cité au renvoi 2.

12. Serota, D.G., Voelker, R.W. et Fezio, W.L. A chronic toxicity and carcinogenicity study in mice, NC 6897. Rapport final non publié des Hazleton Laboratories, America, Inc., soumis à l'Organisation mondiale de la santé par FBC Limited (1981), cité au renvoi 2.

13. FAO/OMS. Pesticide residues in food—1984. Évaluations. Rapport de la réunion mixte sur les résidus de pesticides tenue à Rome du 24 septembre au 3 octobre 1984. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, Rome. Document nº 62 de la série Plant Production and Protection de la FAO (1985).

14. Tesh, J.M., Bartlett, A., Tesh, S.A., Whitney, J.C. et Finn, J.P. Technical NC 6897 (CR 4799/1) : Effects of dietary administration upon reproductive performance and teratogenic response in rats treated continuously through three successive generations. Rapport non publié de Life Science Research, Angleterre, soumis à l'Organisation mondiale de la santé par FBC Limited (1981), cité au renvoi 2.

15. Jackson, C.M. A peri- and post-natal study in rats with technical NC 6987. Rapport non publié de Fisons Limited soumis à l'Organisation mondiale de la santé par FBC Limited (1978), cité au renvoi 2.

16. Palmer, A.K. et Allen, P.A. Effect of NC 6897 on neonatal pup mortality. Rapport non publié du Huntingdon Research Centre, Angleterre, soumis à l'Organisation mondiale de la santé par FBC Limited (1978), cité au renvoi 2.

17. Tucker, M.L. NC 6897 : Teratogenicity study in the rat. Rapport non publié des Consultox Laboratories Limited, Angleterre, soumis à l'Organisation mondiale de la santé par FBC Limited (1974), cité au renvoi 2.

18. Tesh, J.M., Ross, F.W. et Tesh, S.A. Technical NC 6897 : Effects of oral administration upon pregnancy in the rabbit. Rapport non publié de Life Sciences Research, Angleterre, soumis à l'Organisation mondiale de la santé par FBC Limited (1980), cité au renvoi 2.